

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

44

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles BEMBARON

Né le 15 juillet 1906, à Kram (Tunisie)

DE QUELQUES
ÉRYTHÈMES ACRIDINIQUES

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles BEMBARON

Né le 15 juillet 1906, à Kram (Tunisie)

DE QUELQUES
ÉRYTHÈMES ACRIDINIQUES

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGET.
Clinique de la tuberculose	N.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physiologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCC	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOCQUOT.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUÉNU.	
HARVIER.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			
	} Clinique obstétricale.		
MM			
ÉCALLE.			
GUÉNIOT.			
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

• V. — CHARGÉS DE COURS

MM	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Faible témoignage de ma grande affection.

A MON FRÈRE

A MA SOEUR

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A M. LE DOCTEUR ROGER CATTAN

Ex-interne des Hôpitaux
Chef de clinique

*Qui nous inspira le sujet de ce modeste
travail.*

A M. LE PROFESSEUR LEMIERRE

Professeur de Clinique des maladies infectieuses

*Avec l'expression de notre gratitude
pour l'honneur qu'il nous a fait en accep-
tant la présidence de notre thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

(Externat 1931-1932)

M. LE PROFESSEUR ALGLAVE

Professeur agrégé de Pathologie Chirurgicale

(Externat 1933)

M. LE DOCTEUR AMEUILLE

Médecin des Hôpitaux

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SCHWARTZ

Chirurgien des Hôpitaux

M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

Professeur de Clinique des maladies des enfants

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HARVIER

Médecin des Hôpitaux

M. LE DOCTEUR L. RAMOND

Médecin des Hôpitaux

M. LE DOCTEUR DEVRAIGNE

Accoucheur des Hôpitaux

DE QUELQUES ÉRYTHÈMES ACRIDINIQUES

Introduction.

La gonacrine ou chlorométhylate de diamino-acridine, matière colorante dérivée de l'anthracène n'en différant que par la substitution dans son noyau central d'un atome d'azote à un atome de carbone, comme de nombreux colorants organiques est douée d'un pouvoir bactéricide considérable qui lui a valu sa vogue et son emploi dans de nombreuses affections médicales et surtout dans la gonococcie.

Elle est extraite des goudrons de houille et se présente sous la forme d'un produit cristallisé incolore, chimiquement bien défini qui offre en solution aqueuse une fluorescence bleue.

Les solutions de gonacrine aux doses habituellement employées (5 à 10 cmc. de la solution à 2 %) ne paraissent offrir aucune propriété irritante, et les accidents toxiques qui ont été signalés, ictères graves, azotémies mortelles sont d'une rareté extrême. Cette faible toxicité qui s'oppose à une grande affinité toxique élective pour le protoplasme des micro organismes qu'elle combat explique suffisamment la flo-

raison actuelle des nombreux dérivés de l'acridine : « tryposflavine » et « acriflavine », « flavizide », « rivanol », « rubacrine » et le dernier né, le « pro-gone ».

La gonacrine est généralement éliminée par les urines dans les heures qui suivent l'injection sans aucune irritation rénale décelable, si l'on utilise des solutions convenablement préparées. Les urines restent colorées pendant un certain temps, de même les téguments et les muqueuses, mais le produit est totalement éliminé en un temps plus ou moins long suivant la quantité employée et l'intervalle des injections.

L'action microbicide et trypanicide de la gonacrine est extrêmement puissante ; vis-à-vis du gonocoque son pouvoir inhibiteur est de beaucoup plus élevé que celui du protargol. A l'égard des germes bancaux le staphylocoque par exemple la gonacrine se montre huit cents fois plus active que l'acide phénique ou le sublimé.

En 1912, Von Tappeiner et Jolbauen avaient les premiers montré l'action antiseptique de la gonacrine et Ehrlich l'expérimenta dans les trypanosomiasés d'abord, puis Benda dans la gonococcie.

En 1919, la gonacrine fut utilisée par Bohland en injections intraveineuses dans la fièvre puerpérale et l'encéphalite épidémique. Mais c'est surtout à notre maître Jausion que nous devons en France la vogue de la gonacrine dans le traitement des gonococcies par injections intra-veineuses. Ce fut une révolution

à l'époque et les résultats incontestables publiés par Jausion qui avait expérimenté sur une vaste échelle dans l'armée, cette thérapeutique suscitèrent de nombreux travaux à ce sujet.

En chirurgie, en gynécologie, dermatologie, stomatologie, laryngologie, le jaune d'acridine a donné des résultats excellents en lavages, pommades, badiageonnages, gargarismes.

En clinique interne, les auteurs américains ont traité certaines endocardites par des injections intraveineuses d'une solution diluée de gonacrine ; de même dans l'encéphalite léthargique certains résultats heureux ont été publiés.

La gonacrine dans les gonococcies.

Après de nombreux essais dans le traitement de diverses affections microbiennes, le jaune d'acridine et ses dérivés a surtout trouvé son indication primordiale comme agent thérapeutique des affections blennorragiques. Utilisé d'abord pendant de longues années comme antiseptique externe soit en lavages uréthro-vésicaux soit en injections urétrales elle a donné entre les mains du Professeur Jausion et de ses collaborateurs sous forme d'injections intraveineuses d'une solution au cinquantième des résultats très intéressants contre la gonococcie à tous ses stades mais surtout au début et même contre ses complications. Amenée par le sang dans les replis de la muqueuse atteinte elle réalise un mode d'attaque plus complet que les divers traitements externes sans avoir l'inconvénient de propager l'infection aux organes sains avoisinants par des injection intempestives ou maladroites qui exigent une installation compliquée, encombrante, coûteuse, des déplacements fréquents du malade et un praticien très entraîné et minutieux, faute de quoi les complications les plus sérieuses sont à craindre.

Dans une thèse très récente sur un nouveau dérivé

du jaune d'acridine, le « progone » le Dr Lurié dit à ce sujet : « On conçoit sans difficulté que les thérapeutes aient cherché avec opiniâtreté à trouver une thérapeutique chimique vraiment efficace de la blennorragie et plusieurs auteurs ont montré lors du dernier Congrès de la défense contre la blennorragie tout l'intérêt qu'il y aurait à traiter la blennorragie comme on traite la syphilis sans avoir à recourir au traitement local long et compliqué ».

Si l'on ajoute à ces avantages : facilité d'emploi, pouvoir antiseptique considérable, le fait que le jaune d'acridine offre une innocuité absolue à l'égard des cellules de l'organisme, étant éliminé rapidement par les urines sans altérer le moins du monde la cellule rénale ; que, d'autre part tous les accidents signalés de photosensibilisation, outre leur peu de gravité habituelle, peuvent être évités par l'absorption d'une petite dose de résorcine, comme l'a préconisé Jausion — de tout cela il reste que la gonacrine et ses dérivés présentent un intérêt considérable qui justifie bien la confiance qu'on leur accorde.

Il y a incontestablement une atteinte générale de l'organisme en même temps que lésion locale dans la gonococcie ; et si la gono-réaction ne paraît pas avoir d'après certains auteurs une spécificité, une fidélité, ni une sensibilité comparables aux réactions sérologiques de la syphilis il ne semble pas que l'idée d'une thérapeutique générale puisse être écartée *à priori*. Les résultats obtenus prouvent d'ailleurs son efficacité.

Le Professeur Marion, en 1927, a fait à ce sujet une communication sérieuse et impartiale où il dit notamment : « Il est bien évident que le nombre de guérisons obtenues par injections intraveineuses de gonacrine, seules ou complétées de lavages, n'est pas très favorable tant par le pourcentage des guérisons que par la durée du traitement. Il nous paraît pourtant que, tels quels, ces résultats ne sont pas scientifiquement négligeables. Si la gonacrine seule peut dans certains cas, aussi restreints soient-ils, guérir véritablement une blennorragie, et de cela nous sommes convaincus, on peut donc espérer légitimement que par une utilisation plus appropriée qu'il restera à établir, on arrivera à des résultats plus satisfaisants » (in thèse Lurié).

Accidents dus à l'acridinothérapie.

Nous allons passer brièvement en revue les divers accidents observés au cours de l'acridinothérapie.

Nous dirons un mot d'abord du « choc acridinique » accident immédiat de déséquilibre vago-sympathique se manifestant cliniquement par une sensation d'amertume dans la bouche avec chaleur rétrosternale et constriction de la gorge et, avec des doses plus fortes, par des vertiges, de la rougeur de la face bientôt suivie de pâleur, et d'un état syncopal. Les divers auteurs ne l'ont observé que très rarement et tous sont unanimes à déclarer que le facteur émotif a pu jouer un grand rôle dans ces faits.

Les accidents les plus connus et les plus étudiés aussi sont sans aucun doute les « coups de lumière acridiniques ». Ce sont comme le dit Jausion « des actinites légères constatées le plus souvent au printemps, pouvant rester au stade d'érythème ou se vésiculer s'il y a eu exposition aux rayons solaires ou simplement à la lumière ». Nous ne nous étendrons pas plus longuement sur ces accidents de photosensibilisation, ni sur les moyens simples de les éviter ; après les études magistrales de M. le professeur Jausion et de ses collaborateurs il ne reste vraiment rien

à ajouter à ce sujet. Qu'il nous suffise de rappeler que ces accidents dus à la sensibilisation à la lumière sont passagers et n'offrent pour ainsi dire jamais un caractère de gravité.

Encore plus rares et moins graves sont les éruptions dont nous allons faire l'objet de notre travail. Il s'agit d'éruptions très exceptionnelles d'ordre biotrope, pour Milian et ses élèves, et aussi pour la plupart des auteurs qui les ont décrites, consistant en acné, herpès, zona, eczéma, exanthèmes polymorphes subfébriles.

« J'ai relevé de 1925 à 1927 » dit Jausion « neuf cas indéniables à l'actif du biotropisme — mais ils sont la rançon de trente cinq mille injections gonacriniques pratiquées dans mon service (Société de dermatologie, 10 décembre 1927).

Les principales observations que nous avons pu recueillir à ce sujet et les nôtres constatent des éruptions à type morbilliforme ou scarlatiniforme avec un cortège fébrile et fonctionnel analogue à la maladie éruptive elle-même.

Ces érythèmes apparaissent environ douze jours après la première injection de gonacrine, au cours du traitement, et même (observation de MM. Rimé et Bureau) après une seule injection intraveineuse.

Par opposition aux phénomènes de sensibilisation dus à la lumière ces éruptions interthérapeutiques du douzième jour ont été désignées sous le nom d'« érythèmes sous les vêtements » et par analogie avec les érythèmes des arsénobenzènes, M. Marceron a

proposé le terme d'« érythème acridinique du treizième jour ».

Ces érythèmes entrent parfaitement dans le cadre des érythèmes biotropiques que Milian et son école ont magistralement décrits. Mais cette thèse du biotropisme est encore loin d'être admise par tous les auteurs, les uns voyant là des accidents banaux d'intoxication en font des érythèmes toxiques, d'autres rattachent ces éruptions à des phénomènes de choc, de sensibilisation, d'allergie.

La théorie toxique.

Lorsque, à la suite de l'absorption d'un agent thérapeutique quelconque une réaction pathologique apparaît, l'explication la plus simple fait appel à des phénomènes d'intoxication intimement liés à la médication en cause. L'organisme, pense-t-on, n'a pu tolérer ce médicament soit parce que la dose administrée était trop élevée, soit parce qu'il était porteur de tares viscérales qui n'en permettaient pas l'assimilation ou l'élimination.

Il est évident que la tolérance des organismes aux agents médicamenteux varie avec les individus et l'état de leurs émonctoires surtout rénaux et hépatiques, comme avec les posologies.

Un rein touché par une scarlatine antérieure bararrera le passage aux sels mercuriels. Une hépatite éthylique s'accommodera mal d'un traitement arsenical intensif. Sur un organisme sain d'autre part, le mercure à trop fortes doses provoquera des lésions de l'épithélium rénal et l'arsenic bloquera un foie.

La gonacrine qui fait l'objet de notre travail est généralement bien tolérée aux doses habituelles, 5 à 10 centimètres cubes d'une solution à 2 %. A des

doses plus fortes utilisées par certains auteurs, des ictères graves et même des azotémies mortelles ont été observées. M. Gorce dans sa thèse (Lyon) a, le premier, signalé l'existence d'ictères francs acridiniques à distinguer de la simple coloration des téguments par l'acridine. MM. Bernard et Tassin ont noté des cas analogues, notamment celui qui concerne un sujet de 33 ans atteint d'une septicémie à streptocoques viridans, chez lequel une injection de 0 gr. 20 de trypaflavine diluée à 1 % a déclenché rapidement un ictère grave aboutissant à la mort en trois jours. A côté de ces accidents tragiques existent des accidents hépatiques légers et toute la gamme des ictères.

L'action toxique sur la cellule hépatique est indéniable mais heureusement assez rare. Quant à son action nocive sur l'épithélium rénal elle a également été observée. MM. Ch. Richet et R. Couder ont présenté à la « Société Médicale des hôpitaux » quelques observations concernant des faits de ce genre.

Dans un premier cas, il s'agit d'une femme de 30 ans qui, pour une bronchite aiguë d'allure banale, quoique un peu traînante reçoit 6 injections quotidiennes de 20 centigrammes de trypaflavine à 1 %. A la suite de ce traitement apparaissent des phénomènes d'urémie aiguë avec albuminurie massive et azotémie à 4 grammes. La malade guérit par la suite sans séquelle.

Le deuxième cas concerne une femme de 48 ans présentant une septicémie à staphylocoques démontrée par l'hémoculture et caractérisée par l'existence

d'arthralgies modérées et de nodosités sous-cutanées douloureuses à la pression. Bien que la température soit à 39° l'état général semble peu atteint. A la suite d'une injection de 0 gr. 20 de trypaflavine la malade fait un érythème solaire de la face et de l'avant-bras droit puis une néphrite suraiguë avec une grosse albuminurie à 0 gr. 50 et azotémie à 2 gr. 85. Elle meurt dix jours après l'unique injection de trypaflavine qu'elle a reçue.

A la suite de cette communication, MM. Brûlé et Lenègre rapportent deux cas d'azotémie mortelle survenus chez deux jeunes typhiques parmi leurs nombreux cas de typhoïde soignés par la gonacrine.

Ces cas sont incontestablement dus à des phénomènes toxiques comme nous les avons définis au début de ce chapitre — car il s'agit presque toujours d'une dose unique chez des sujets jeunes exempts de tares hépato rénales — et les accidents survenus se sont produits immédiatement après l'absorption thérapeutique.

Si nous admettons la définition que nous avons donnée plus haut de l'intoxication, c'est-à-dire un phénomène basé sur la posologie d'un médicament et la perméabilité des émonctoires à ce médicament, il nous sera difficile d'attribuer à des phénomènes uniquement toxiques les éruptions acridiniques du treizième jour : ces érythèmes en effet disparaissent malgré la continuation du traitement et d'autre part dans ces cas il semble n'y avoir aucune accumulation toxique, la gonacrine commençant à être éliminée par

les urines dans les quelques heures qui suivent l'injection intraveineuse.

D'autre part, ces éruptions ont été observées après l'absorption de doses infimes d'agent thérapeutique. Après une seule injection de gonacrine comme dans l'observation déjà citée de MM. Rimé et Bureau que nous publierons plus loin *in extenso*.

Les érythèmes, dits toxiques, entrent dans le cadre des érythrodermies et se présentent habituellement sous une forme éruptive unique vésiculo-œdémateuse.

Ce sont des accidents tardifs qui sont loin de présenter le caractère de rareté qu'on veut bien leur attribuer, et l'extension dans tous les domaines de la chimiothérapie en a fait des accidents bien connus et étudiés. Leur apparition contre-indique absolument la continuation d'une thérapeutique sous peine d'accidents d'une gravité extrême et souvent même mortels.

Ces érythrodermies à l'inverse des érythèmes précoces ne s'annoncent jamais par un début brusque mais par de véritables prodromes consistant en érythèmes légers localisés, prurit, œdème.

Le prurit signe pour les auteurs qui ont décrit ces éruptions leur caractère toxique. Il s'agit tantôt d'un prurit localisé aux avant-bras, plis du coude, pieds, tantôt d'un prurit généralisé qui passe alors rarement inaperçu.

L'œdème lui-même peut être localisé aux paupières, aux malléoles, aux mains, aux pieds et peut parfois

être très fugace et passer lui aussi totalement inaperçu.

L'érythème localisé revêt des aspects divers ; il est du type ortié ou simule un lichen plan et forme également comme le prurit et l'œdème un symptôme prémonitoire des accidents érythrodermiques qui de segmentaires qu'ils étaient s'étendent ensuite à tout le corps, extension rapide d'ailleurs et revêtant toujours un type unique qui leur a fait donner par Milian le nom d'érythrodermie vésiculo-œdémateuse.

Une température à 38-39°, des urines rares albumineuses, une diarrhée intense, des modifications sanguines consistant en irrétractibilité du caillot, éosinophilie, agranulocytose joints au prurit donnent pour Milian leur cachet toxique à ces érythèmes.

Le foie, la rate, les organes hématopoiétiques paraissent jouer un rôle important dans ces cas où la nature toxique des accidents cutanés est nettement définie. De même que la diminution de la perméabilité hépatique par des lésions éthyliques ou tuberculeuses, la diminution de la perméabilité rénale au cours des néphrites aiguës ou chroniques et au cours de lésions de bacillose rénale semblent provoquer assez fréquemment ces accidents érythrodermiques.

Milian et ses élèves ont eu le grand mérite en mettant en relief les accidents érythémateux biotropiques précoces d'en caractériser la nature habituellement bénigne et de les différencier des accidents graves que sont les érythrodermies toxiques. Celles-

ci récidivent à la moindre injection nouvelle de l'agent thérapeutique et provoquent même des accidents fort graves et souvent une issue fatale.

Etant donnée la positivité de la cuti-réaction à l'antigène chimique au cours des érythrodermies Milian attribue ces phénomènes à des troubles dus à la sensibilisation anaphylactique.

Quant aux érythèmes précoces il paraît au premier abord qu'on ne puisse leur donner une origine toxique par suite de leur non récurrence aux injections ultérieures. Mais leur nature est encore l'objet de nombreuses discussions comme en témoigne la multiplicité des théories proposées pour les expliquer.

Réactions de sensibilisation. Choc.

Si l'intoxication est le fait d'une trop forte dose d'agent thérapeutique la sensibilisation, « ce phénomène troublant, ce phénomène prestigieux » existe après une dose infime de médicament et peut provoquer après une dose unique des accidents violents, dramatiques et parfois mortels.

Sensibilisation, choc, anaphylaxie, allergie, voilà des termes souvent confondus qui ont de nombreux liens de parenté indéniables, qui sont plus ou moins équivalents suivant la définition qu'on se plaît à donner à chacun d'eux. L'importance de ces notions en pathologie générale est primordiale ; elles ont créé sans doute l'idée d'immunité à laquelle la science moderne doit tout en matière de pathogénie et de thérapeutique même des maladies infectieuses.

On a beaucoup dit sur la sensibilisation et le grand nombre des hypothèses qui cherchent à en découvrir la nature intime prouvent qu'on ne peut encore que formuler des hypothèses à ce sujet.

Essayons de définir la sensibilisation dans son sens le plus habituellement admis.

Pasteur-Vallery-Radot a fait justement remarquer qu'en plus des faits généralement attribués à la sensi-

bilisation quoique semblables aux manifestations cliniques du choc ou aux manifestations humorales de la crise hémoclasique de Widal (hypotension, leucopénie, modification de l'indice réfractométrique), il peut exister choc sans sensibilisation.

Une seule injection d'albumine étrangère (comme dans les expériences célèbres de Richet et Portier en 1902, qui employèrent l'actino-congestion chez le chien), déclenche ces phénomènes de choc sans sensibilisation préalable trois à quatre heures après. Des doses plus faibles produisent au contraire une sensibilisation de l'organisme après des troubles plus ou moins graves ; et si douze jours après une nouvelle dose minime est réinjectée, des troubles graves, diarrhée, vomissements, paraplégie, éclatent en quelques secondes chez le chien rendu hypersensible par la première injection de substance toxique et la mort survient à bref délai.

A la suite de ces expériences, Richet et Portier appellent anaphylaxie « la propriété dont est doué un venin de diminuer au lieu de renforcer l'immunité, lorsqu'il est injecté à doses non mortelles ». Nous voyons donc le sens qu'ont donné ces auteurs au terme d'anaphylaxie : un pouvoir toxique stimulé par une sensibilisation préalable de l'organisme, une sorte d'immunité à rebours.

Puis les auteurs ont fait des recherches nouvelles sur l'anaphylaxie en utilisant des produits non toxiques. Widal étudie les perturbations vasculo-sanguines (choc hémoclasique) et A. Lumière les modifications

humorales accompagnant l'anaphylaxie. En utilisant des sérums d'animaux sensibilisés mêlés à l'antigène sensibilisateur il obtient des floculats et démontre que ces floculats provoquent le choc anaphylactique.

Les auteurs modernes admettent généralement que ce choc issu du pouvoir floculant du plasma est une des nombreuses manifestations de la sensibilisation anaphylactique.

D'autre part, un choc produit par l'injection de colloïdaux provoqué après une dose unique nous paraît tout à fait indépendant des phénomènes de sensibilisation.

Comme le remarque M. Pasteur-Vallery-Radot, nombreux sont les auteurs qui font entrer dans les phénomènes d'anaphylaxie de Richet tout ce qui a trait à la sensibilisation. Il distingue dans ces faits deux choses absolument différentes :

1^o L'anaphylaxie : le sujet a été soumis à l'action d'un antigène sans avoir présenté de réaction pathologique spéciale et ce n'est qu'après une nouvelle injection de cet antigène que les phénomènes dus à la sensibilisation éclatent. Il y a donc dans ce cas un premier contact sensibilisateur et après un délai de longueur variable un deuxième contact déchaînant.

2^o L'idiosyncrasie ou réaction après une injection unique d'antigène, pouvant d'ailleurs être suivie d'une réaction anaphylactique plus violente après une injection déchaînante.

Dans ces cas certains auteurs ont voulu assimiler l'idiosyncrasie à l'anaphylaxie proprement dite en par-

lant d'une sensibilisation antérieure passée inaperçue ou héréditaire — hypothèse difficile à admettre s'il s'agit d'antigène médicamenteux, plus acceptable en présence d'une idiosyncrasie alimentaire — la spécificité de l'antigène étant moins marquée habituellement chez l'homme que chez les animaux d'expérience.

Il convient de rappeler en terminant ce bref chapitre sur la sensibilisation que ce terme de sensibilisation employé par les auteurs français correspond à l'allergie de Von Pirquet et Schick ou « comportement différent d'un organisme déjà éprouvé par un antigène » comme dit le professeur Jausion.

Le biotropisme de Milian.

Les érythèmes gonacriniques que nous citerons dans notre travail entrent parfaitement dans le cadre des érythèmes biotropiques de Milian et son école, que Garnier a décrit dans sa thèse de 1929 à propos des éruptions arsénobenzoliques du neuvième jour. Pour Milian et ses collaborateurs, certains médicaments sont susceptibles de provoquer des accidents qui ne paraissent avoir aucun rapport avec la maladie initiale. Ils agiraient en stimulant la virulence d'un « microbisme latent. » Il faut voir là, soutient Milian, une affinité vitale spéciale d'un produit chimique à l'égard d'un germe dont il exalte la virulence cachée et non parler de choc toxique, anaphylactique, colloïdo-classique ». Certains colorants colorent électivement certains microbes. Ehrlich appelle parasitotropes ces substances. Le violet d'aniline, dit-il, colore les trypanosomes : être colorés équivaut pour eux à un arrêt de mort, d'où le nom de nécrotropisme.

Par contre, l'arsenic à faible dose stimule la vitalité des tréponèmes. De ces constatations d'Ehrlich naît le biotropisme de Milian, et ce biotropisme n'est pas seulement produit par des substances chimiques, des

agents physiques divers comme la lumière, les rayons X peuvent en être la cause.

Cette idée de biotropisme est riche de conséquences ; si Milian après l'avoir imposée et démontré sa réalité a insisté sur le peu de gravité relative de ces accidents il n'en reste pas moins qu'elle a conduit à nous méfier des médications intempestives et a fait soulever à M. Milian et Jausion une hypothèse très intéressante que l'expérience a vérifiée.

Jausion, commentant le « biotropisme », arrive avec Milian à cette conclusion « qu'une bonne médication stérilisante est celle qui par son tropisme envers le parasite doit aboutir à le tuer : c'est le nécrotropisme d'Ehrlich », et alors Jausion aboutit à cette idée que, au-dessous des doses toxiques pour les microorganismes pathogènes doivent exister des doses moyennes dangereuses capables d'en exciter le pouvoir virulent. C'est ainsi que Jausion nous parle « d'un appel suprême du parasite à toutes ses forces disponibles, par le réveil agonique de toute son énergie ». Il explique ainsi par le biotropisme « la raison cachée des neuro et hépato-récidives syphilitiques, la réaction d'Herxheimer, la réactivation sérologique des anticorps. « Une faible dose l'engendrerait » dit-il « une attaque plus vigoureuse le réduirait à néant. Les faits confirment cette ingénieuse hypothèse et chacun sait que dans la cure progressive de la vérole, les doses moyennes sont les plus dangereuses ».

Dans un travail récent sur la sensibilisation, le

commandant Guillaume nous dit encore l'importance pratique de la notion de biotropisme. « Elle complète, dit-il, celle si féconde des porteurs de germes en nous montrant le porteur partiellement immunisé, ou même encore neuf vis-à-vis de l'infection, acquérant une sensibilisation anaphylactique sous l'effet d'une infection voisine anergisante ; le porteur resterait sans nul doute inoffensif, sans le biotropisme qui réveille la virulence du germe latent. Ainsi une maladie contagieuse en fait naître une autre : la grippe, par exemple, rappelle la diphtérie, la rougeole ou la scarlatine et inversement et la chaîne se renoue d'une année à l'autre entre les épidémies ».

Les érythèmes biotropiques

(d'après Milian et thèse Garnier).

Le cas le plus indéniable qui tend à prouver la réalité de la pathogénie biotropique est celui d'une furonculose déclanchée par l'arsénothérapie chez un syphilitique âgé de quarante ans et ayant eu vingt ans auparavant une furonculose tenace dont il avait apparemment guéri. Ce réveil de furoncles qui survenait après la 2^e injection se répétait après chaque injection ultérieure pour finir par disparaître à la 5^e injection.

Milian cite encore le cas du vieux paludéen chez lequel de nouvelles crises apparaissent à l'occasion d'un traitement au novarsénobenzol. Il présente en effet des réactions fébriles avec phénomènes généraux graves qui se renouvellent à chaque injection, dont on ne trouve pas tout d'abord l'explication. L'apparition d'une fièvre à type de fièvre tierce ou quarte éclaire la genèse des accidents. La recherche de l'hématozoaire dans le sang est positive et les injections de 914 sont reprises et parfaitement tolérées.

Un troisième cas, cette autre malade syphilitique

porteuse d'un impétigo du sein dû à la gale, chez laquelle on constate vers le 9^e jour du traitement par l'arsénobenzol un violent érysipèle du sein, avec phénomènes généraux accentués, grand frisson, température à 40°, vomissements, etc... Après la chute de la température une nouvelle injection fait reparaitre l'érysipèle, mais l'intensité de la réaction cutanée et des phénomènes généraux était de beaucoup atténuée. Deux autres injections provoquent à nouveau une poussée érysipélateuse et ce n'est qu'à partir de la cinquième injection qu'on peut continuer le traitement sans nouveaux incidents.

C'est là, conclut Garnier, un exemple caractéristique du réveil d'exaltation de la virulence du streptocoque qui, d'abord responsable d'un simple impétigo, donne lieu sous l'action du 914 à un violent érysipèle.

Nous allons passer rapidement en revue les caractères principaux des érythèmes biotropiques de Milian. Ces érythèmes ont des caractères généraux qui les rapprochent des maladies éruptives banales.

Ils se produisent le plus souvent chez des individus jeunes, sans distinction de sexe, mais surtout chez des sujets ayant des antécédents riches en maladies infectieuses : fièvres éruptives dans l'enfance, grippe saisonnières, angines à répétition.

Ces accidents précoces surviennent à date fixe du 9^e au 11^e jour pour le novarsénobenzol, du 12^e au 15^e jour pour la gonacrine après la première injection thérapeutique et seule la date de la première

injection semble intervenir dans le délai d'apparition de ces érythèmes.

De là une hypothèse qui séduit l'esprit et qui fait comparer ces phénomènes à une sorte d'incubation de maladie éruptive que ces érythèmes simulent. Si l'on ajoute à cela le cortège habituel d'angine et de température qui paraissent en signifier la nature infectieuse et même le caractère épidémique de ces phénomènes, on comprend très bien que M. Milian et ses élèves aient tenté d'assimiler ces éruptions aux maladies éruptives qu'elles paraissent reproduire et que, d'autre part, la constatation de ces éruptions dans les antécédents des sujets atteints d'une récurrence ou pseudo-récurrence a fait très simplement formuler l'hypothèse d'une immunité incomplète, d'un microbisme latent, réveillé à l'occasion du traitement institué.

Ces faits, dit Jausion, prouvent » que tout ébranlement thérapeutique ou morbide peut provoquer un état d'anergie dont la phase négative consécutive aux injections n'est que l'expression la plus simple. A la faveur de l'abolition de la réactivité, s'installe, parfois, après un délai variable, une infection dont le virus latent jusque là dans l'organisme, y cause dès lors la maladie biotrope ou seconde.

Dès 1917, Milian a posé les bases de l'origine biotrope de l'érythème novarsénobenzolique du neuvième jour.

1^o Ces érythèmes à types variés reproduisent les éruptions des maladies infectieuses connues.

2° La reprise possible de la médication montre qu'il ne s'agit pas de phénomènes toxiques, fait qui comme on le conçoit est d'une importance pratique considérable.

3° L'absence de précipitines dans le sérum prouverait qu'il ne s'agit pas d'anaphylaxie. Sur ce troisième point Milian n'est pas d'accord avec certains auteurs modernes qui ont montré la réalité d'une sensibilisation anaphylactique par les expériences d'anaphylaxie passive que nous citerons plus loin. Mais nous pouvons cependant ajouter que les phénomènes biotropiques quoique coexistant avec une sensibilisation à l'antigène médicamenteux peuvent très bien n'avoir aucun rapport avec ces derniers.

A ses débuts, la thèse biotropique a été vivement discutée et ce n'est qu'en 1925 qu'on a pu faire admettre l'origine « infectieuse » de ces érythèmes à la suite de la publication par MM. Milian et Lafourcade de deux cas d'érythèmes provoqués par le trépar-sol administré per os.

Symptomatologie générale des érythèmes à caractère biotropique provoqués par la gonacrine.

Les rares observations publiées à ce sujet et les nôtres nous montrent des éruptions absolument calquées sur les érythèmes postarsénobenzoliques du 9^e jour.

L'un des caractères les plus marquants de ces accidents, qui a été mis en valeur par Milian et ses élèves est l'analogie frappante qui existe entre ces éruptions et le tableau classique des fièvres éruptives banales.

L'intensité de ce syndrome est variable avec les individus et suivant le type d'éruption en cause.

Les doses injectées, le sexe des malades ne paraissent pas avoir une grande importance, cependant comme nous l'avons dit dans un précédent chapitre, on a remarqué que ce sont le plus souvent les individus jeunes qui sont atteints par ces érythèmes et surtout ceux qui ont des antécédents riches en maladies infectieuses.

Quelle que soit l'éruption elle est de pronostic généralement bénin, évolue en trois à huit jours et

son allure générale a été magistralement décrite dans la thèse Garnier de 1929 à propos des érythèmes arsenicaux du 9^e jour sous le nom de « Syndrome infectieux » qu'elle simule admirablement.

Mais quoique généralement sans gravité, ces accidents nous invitent à une grande prudence sion veut les éviter : pas de médication intempestive pour des maladies qui aboutissent spontanément à la guérison, tel le cas d'un patient qui reçut un grand nombre d'injections intraveineuses de gonacrine pour une bronchite banale et fit douze jours après la première injection divers accidents à allure infectieuse et un eczéma de la face qui dura plusieurs semaines (obs. personnelle).

La seule différence entre les éruptions précoces dues aux arsénobenzines et celles dues à la gonacrine est que les premières apparaissent le 9^e jour, et l'« incubation » des éruptions gonacriniques dure en moyenne de douze à quatorze jours, ce qui a fait proposer par M. Marceron le terme d'érythème acridinique du treizième jour.

En effet, au cours des traitements au jaune d'acridine dans le cas cité plus loin de MM. Marceron et Imbert, l'éruption survient dans les douze jours qui suivirent le début du traitement ; dans un autre cas (observation de MM. Rimé et Bureau) le quinzième jour, dans deux autres observations le treizième jour et toujours ces phénomènes et leur intensité ne paraissent avoir aucun rapport avec les doses administrées et la façon dont on espace ces diverses doses.

Toujours l'éruption survient de onze à quinze jours après et seule la date de la première absorption semble entrer en ligne de compte, comme en témoigne d'ailleurs l'observation déjà citée de MM. Rimé et Bureau qui assistèrent à l'éclosion d'une éruption morbilliforme le douzième jour suivant une unique injection intraveineuse de 5 centimètres cubes d'une solution de gonacrine à 2 %.

Cet « intervalle libre » a frappé les auteurs qui l'ont décrit et son analogie frappante avec une « incubation » de maladie infectieuse est à la base du biotropisme. On sent là l'expression d'un phénomène vital de réaction, d'origine humorale ou cellulaire suivant ces divers auteurs, phénomène de réaction contre un germe infectieux dont la virulence n'était pas définitivement éteinte.

Ces érythèmes biotropiques sont absolument distincts des phénomènes de photosensibilisation, quoique pouvant coexister avec ceux-ci. Ils s'en différencient avant tout par ce fait qu'ils sont loin de siéger sur les régions découvertes ce qui leur a valu d'ailleurs le nom d'« érythèmes sous les vêtements ».

Ils se présentent tous accompagnés d'un cortège de symptômes qui les font assimiler comme nous l'avons déjà dit aux maladies infectieuses éruptives connues.

Il y a d'abord l'incubation dont nous venons de parler, période pendant laquelle « les germes inoculés subissent, dans les maladies infectieuses, l'action

inhibante des cellules et des humeurs de l'organisme » (Nicolle et Boquet).

Alors que l'incubation varie habituellement avec la nature des germes, leur nombre, leur virulence, l'état de réceptivité du sujet, dans les érythèmes biotropiques ce que nous assimilons à une incubation offre une fixité remarquable.

A cette période de silence fait suite l'invasion, période qui s'étend du début des manifestations infectieuses jusqu'au moment où elles atteignent leur maximum d'intensité. Cette période est caractérisée par une ascension thermique d'importance variable, 38 à 40°, mais qui le plus souvent est d'allure modérée dans les observations que nous publions plus loin (38°-38°5). Après une nouvelle injection on note souvent une faible réascension thermique dépassant rarement un degré.

Cette fièvre est habituellement précédée de frissons, de malaise général, de courbatures. Les vomissements sont également assez fréquents à cette époque, surtout dans les cas qui s'accompagnent d'une éruption scarlatiniforme.

D'après Milian, cette ascension thermique est un signe avant-coureur de grande valeur diagnostique qui lui a permis maintes fois de prédire un érythème novarsénobenzolique du 9^e jour par simple examen de la feuille de température.

Evidemment, ce signe ne s'observe pas facilement chez les malades non hospitalisés, car en pratique de dispensaire, dans la clientèle de ville et

surtout au cours des traitements ambulatoires que sont toujours les traitements au jaune d'acridine, les malades prennent très rarement leur température. Mais souvent par un simple interrogatoire on peut apprendre qu'ils se sont sentis fiévreux, ce qui met en éveil le praticien au courant de ces accidents.

Cette ascension thermique présente en outre cette particularité de s'accompagner toujours d'un malaise général ; courbature généralisée, parfois intense, douleurs articulaires du genou, du coude, des épaules et même rachialgie. La céphalée est habituelle, généralement vive et tenace.

Nous avons très souvent remarqué que ces signes prémonitoires de l'éruption s'accompagnaient de dysphagie et l'examen a toujours révélé une angine à type variable. Cette angine est constituée dans le plus grand nombre de cas par une rougeur diffuse de tout le voile du palais, des piliers, des tonsilles, en un mot une angine rouge banale : amygdales rouges, grosses, saillantes.

Parfois, il s'agit d'une angine pultacée, les amygdales sont recouvertes d'un enduit jaunâtre pseudo-membraneux, enduit qui peut d'ailleurs être aussi localisé aux cryptes amygdaliennes seulement.

Ces angines coexistent souvent avec une dysphagie d'intensité variable et s'accompagnant toujours d'adénopathies sous-maxillaires ou cervicales et même mastoïdiennes.

Mais jamais dans les éruptions scarlatiniformes

nous n'avons remarqué d'énanthème comparable à celui d'une scarlatine vraie.

Dans les éruptions morbilliformes par contre, on constate parfois un certain degré de catarrhe oculo-nasal, mais jamais de signe de Köplick net (un cas cependant a été signalé (par Flandin) accompagné de catarrhe oculo-nasal).

L'éruption qui survient du douzième au quinzième jour présente comme dans les fièvres éruptives banales un énanthème et un exanthème. Les muqueuses buccales et pharyngiennes montrent une inflammation d'intensité variable suivant les cas. Ces phénomènes s'accompagnent en outre d'anorexie et d'état saburral des voies digestives. On note également une albuminurie légère transitoire, disparaissant d'ailleurs avec l'éruption, albuminurie fébrile banale comme nous avons coutume d'en observer au cours de presque toutes les fièvres éruptives à la période d'état.

L'élévation de la température persiste un ou deux jours contemporains de l'apparition de l'éruption. Celle-ci évolue en deux ou trois jours dans les formes le plus souvent décrites, mais l'un des caractères les plus frappants de ces éruptions biotropiques est celui qui consiste à observer une modification de l'exanthème au cours de son évolution : le plus souvent un érythème morbilliforme, éclôt d'abord qui se modifie insensiblement en érythème scarlatiniforme, tableau qui ressemble assez à l'aspect habituel de la rubéole.

L'énanthème, de même que l'exanthème et les

signes généraux, évolue également en quelques jours : fièvre, courbatures, céphalée, tout disparaît en un délai qui dépasse rarement cinq jours.

Il y a seulement un fait à retenir. La desquamation est souvent absente dans les formes qui simulent la rougeole ; elle existe très atténuée dans les éruptions scarlatiniformes.

En résumé, en une semaine tout rentre dans l'ordre, sans séquelles.

Quelques problèmes posés par l'existence des érythèmes biotropiques.

L'existence des érythèmes biotropiques ou érythèmes précoces au cours de la chimiothérapie pose de nombreux problèmes d'ordre aussi bien théorique que pratique.

D'abord des problèmes pathogéniques. Lorsqu'on a dit biotropisme, exaltation de microbisme latent, on n'a pas résolu le pourquoi de ce biotropisme. Est-il dû à des phénomènes d'allergie anaphylactique ou idiosyncrasique, au choc colloïdo-clasique de Widal, à l'intolérance soutenue par Tzanck, ou à des phénomènes toxiques? D'autre part, si l'on démontre que le biotropisme coexiste avec des phénomènes de sensibilisation, il ne découle pas forcément de ces faits qu'il est intimement lié à eux par un rapport de cause à effet.

Nous examinerons plus loin ces problèmes.

D'autre part, en face de ces éruptions biotropiques nous pouvons nous demander s'il n'y a pas identité entre ces éruptions et les éruptions qu'elles simulent. La difficulté naît surtout de ce que les germes de la rougeole et de la scarlatine ne sont pas identifiés —

que d'autre part les phénomènes d'extinction locale de Carlton n'ont pas une valeur absolue pour tous les auteurs — nous discuterons également plus loin ces assertions.

Enfin un problème d'ordre essentiellement pratique. Pratiquement, quel est le degré de gravité de ces éruptions accidentelles, peut-on les éviter, et surtout peut-on continuer la thérapeutique malgré les récives légères que l'on observe souvent ?

Nous nous proposons de discuter plus loin les divers problèmes énoncés ci-dessus. Voici tout d'abord quelques observations connues d'érythèmes biotropiques précoces provoqués par le jaune d'acridine avec les discussions soulevées à leur sujet, suivies d'une observation personnelle.

De quelques observations d'érythèmes
acridiniques précoces distincts
des phénomènes de photosensibilisation.

Nous commencerons par l'observation de MM. Jausion et Marceron discutée à la séance de la Société de Dermatologie du 8 juillet 1928 et publiée à cette époque au *Bulletin de la Société*.

MM. Jausion et Marceron ont décrit à la suite d'injections intraveineuses de solution de jaune d'acridine des réactions cutanées qui ont été d'abord rattachées à des phénomènes d'intoxication et à la photosensibilité. Ils envisagèrent ensuite la possibilité de faire entrer ces éruptions dans le cadre des réactions biotropiques. Milian dit au sujet de ces observations qu'il est impossible de se faire une opinion sur ces cas car les observations publiés en 1928 par ces auteurs paraissent vraiment trop résumées. Les voici d'ailleurs.

OBSERVATION DE MM. JAUSION ET MARCERON

(Société de Dermatologie, 9 juil. 1925).

*Le coup de lumière acridinique, son traitement
par la résorcine.*

Quarante-huit heures après l'injection intraveineuse de 5 centimètres cubes d'une solution de jaune d'acridine au 50^e sur les régions découvertes et exposées à la lumière solaire, etc... etc...

Cette sensibilisation a été mise en valeur par Von Tappeiner et Goldbauer qui l'étudient sur des cultures d'infusoires... (suivent des observations de coups de lumière acridiniques).

Voici enfin au sujet de cette observation un fait qui intéresse particulièrement le travail que nous entreprenons :

Une dernière remarque ajoute, M. Jausion, ressort de nos trois observations :

En même temps que l'érythème des parties découvertes soumises à la lumière, dans deux cas les malades ont présenté des *érythèmes sous les vêtements*. Ces érythèmes consistaient en macules légèrement surélevées, prurigineuses, vaguement urticariennes, qui regressèrent d'ailleurs en même temps que le coup de soleil. Dans le dernier cas le sujet constata des zones de démangeaison en divers points du corps en même temps qu'évoluit son

érythème solaire. Il ne put préciser s'il avait des rougeurs aux points prurigineux.

Quelle est la signification de ces éruptions qui évoluent parallèlement au coup de lumière acridinique et à l'abri des rayons actiniques ?

Il est douteux qu'il s'agisse d'intoxication par le jaune d'acridine car nous ne les avons jamais observées chez des sujets en traitement par l'acridine, en dehors des porteurs d'érythèmes, et nous ne les avons pas revus depuis l'emploi de la résorcine.

Il s'agit plutôt, à notre avis, d'une action à distance de la lumière sur l'organisme sensibilisé.

Les faits tendent à compliquer encore le mécanisme déjà bien obscur de la photosensibilisation.

En effet, de cette observation, comme l'a remarqué très justement M. Milian, on ne peut conclure dans ces cas à l'existence d'éruptions d'ordre biotropique — d'abord parce que la description de l'érythème est bien trop succincte, ensuite, si, comme le dit Jausion, après l'administration de résorcine pareils faits ne se sont plus renouvelés il est très possible qu'il ne s'agisse là que de réactions de photosensibilisation ou de photosensibilité à distance — quoique l'action de la résorcine pour prévenir les phénomènes érythémateux dus au biotropisme n'ait pas encore été essayée. Rien ne s'oppose en effet à ce que la résorcine influence favorablement les érythèmes biotropiques et empêche leur éclosion.

COMMUNIQUÉ DE MM. MARCERON ET IMBERT
à la Société de Dermatologie, en novembre 1927.

MM. Marceron et Imbert publient un cas d'érythème morbilliforme survenu au cours d'un traitement par injections intraveineuses de solution de jaune d'acridine au cinquantième, érythème paraissant cette fois-ci relever d'une façon absolue du biotropisme.

Il s'agit d'un jeune sujet qui au treizième jour d'un traitement par la gonacrine fait une stomatite accompagnée de fièvre et d'une éruption analogue à l'érythème arsénobenzolique du neuvième jour.

Marceron propose à ce sujet le terme « d'érythème acridinique du treizième jour », se basant sur la fixité de délai d'apparition de ces éruptions.

Voici d'ailleurs l'observation complète publiée par MM. Marceron et Imbert en novembre 1927 à la Société de Dermatologie.

F. J..., mécanicien, âgé de 22 ans, entre à Claude-Bernard le 21 octobre 1927. Il a été envoyé à l'hôpital par son médecin de ville avec le diagnostic de rougeole et est aussitôt admis au pavillon des douteux.

A son entrée il présentait :

- 1° Une éruption morbilliforme très nette ;
- 2° De la stomatite ;
- 3° De la température.

A. ERUPTION. — L'éruption répartie aux extrémités avec prédominance aux mains et à la face, sur le dos des

doigts et des mains était une éruption confluenta. Dès le poignet les éléments éruptifs s'espacent et au coude on ne note plus que des maculo-papules isolées.

Sur la face, l'éruption est confluenta, s'étend vers le cuir chevelu et arrive derrière les oreilles. Elle s'étend aussi sur le cou et sur la nuque pour s'atténuer et disparaître à la hauteur des clavicules.

Aux pieds, quelques éléments épars sont parsemés sur la face supérieure.

Cette éruption est absolument symétrique. On ne note aucun élément éruptif sur le tronc. Le type est absolument morbilliforme, constitué par des macules et des maculo-papules laissant entre elles des intervalles de peau saine. A la face on note le type de rougeole boutonneuse.

De plus le malade accuse un prurit d'intensité moyenne.

B. STOMATITE. — Pas de catarrhe oculo-nasal à aucun moment. Mais par contre l'examen montre une stomatite et une pharyngite intense.

Toute la muqueuse buccale gingivale et palatine, le pharynx, les amygdales, les piliers sont couverts d'un enduit opalescent qui cache leur congestion. Cette stomatite ne ressemble en rien à la stomatite décrite par Köplick.

On remarque une dizaine d'ulcérations blanchâtres sur les amygdales et les piliers ressemblant à des aphtes et d'un diamètre inférieur à 3 millimètres.

Un autre caractère de cette stomatite est d'être continuellement douloureuse, ce qui finit par déterminer une dysphagie accentuée et pénible.

Les ganglions sous-maxillaires légèrement augmentés de volume sont assez douloureux à la pression. Les ganglions carotidiens perceptibles sont indolores.

C. ETAT GÉNÉRAL. — La température est en plateau à quarante degrés. Le pouls rapide bat à 120 pulsations à la minute. Ajoutons encore que le malade est très affaibli et ne dort pas. Il n'éprouve aucune douleur articulaire, ni spontanée ni provoquée par la pression au niveau des jointures. Les urines sont peu abondantes (700 cmc.) et ne révèlent à l'analyse ni sucre ni albumine.

L'auscultation du cœur et des poumons ne montre rien d'anormal. On note en outre :

Une constipation opiniâtre et un état saburral des voies digestives. Pas de céphalée et les réflexes sont normaux.

A un examen soigné on remarque une légère micro-polyadénopathie généralisée.

Histoire de la maladie. — Les accidents qui font l'objet de cette observation sont survenus au cours d'un traitement pour un écoulement blennorragique datant de janvier 1926 et passé depuis à l'état chronique.

Le 8 octobre 1927, à la consultation d'urologie de l'Hôpital Saint-Louis, on lui fait une injection intraveineuse de 5 centimètres cubes de la solution au 5^e de jaune d'acridine.

Le 10 octobre, il en reçoit 10 centimètres cubes.

Le 12 octobre, il en reçoit 10 centimètres cubes.

Le 14 octobre, il en reçoit 10 centimètres cubes.

Le 17, il en reçoit 5 centimètres cubes.

Le 18, il en reçoit 10 centimètres cubes.

Le 19, il s'alite comme d'habitude sans aucun malaise,

mais soudain une heure après il est brutalement pris d'un grand frisson, se sent mal à l'aise, fébrile ; il a des nausées dont il se soulage par des vomissements provoqués. L'insomnie est complète.

Le 20, le malaise persiste. Le malade prend alors sa température qui est à 40°. Il ressent un violent mal de gorge et éprouve de ce fait une dysphagie très intense.

Dès le lendemain matin, le patient remarque sur la face dorsale des mains une rougeur inaccoutumée.

Son entourage lui révèle qu'il en est de même de son visage.

Puis, dans la soirée, des rougeurs apparaissent sur le dos du pied.

Le 21 octobre, sur le conseil de son médecin de ville, le malade entre à l'hôpital dans l'état décrit plus haut.

Dans l'éventualité d'un début de variole, on l'hospitalise à l'isolement où il reçoit une vaccination jennérienne qui d'ailleurs ne devait pas « prendre ».

Dès le lendemain, la température baisse aux environs de 38°5.

La stomatite s'atténue de même, et seuls les éléments éruptifs persistent encore. L'éruption par contre se précise.

Aux membres inférieurs elle atteint la mi-jambe.

Aux membres supérieurs elle gagne le tiers supérieur du bras.

L'insomnie persiste.

Le 26 octobre l'éruption est à son maximum. Elle est très nette sur tout le membre supérieur, à la face, à la nuque, au cou comme nous l'avons mentionné plus haut ; elle est à peine marquée au membre inférieur.

Il existe, d'autre part, sur tout le tronc un fond d'éruption roséoliforme plus net qui disparaîtra rapidement.

Le 1^{er} novembre, pâlissement à peu près complet de l'éruption et l'on assiste alors à une fine desquamation furfuracée.

Le malade entre alors en pleine convalescence. Le Bordet-Wassermann du sang est pratiqué le 28 octobre et se montre absolument négatif.

Antécédents. — Le malade ne peut préciser les maladies qu'il a pu avoir dans son enfance.

Il croit avoir eu des affections éruptives mais n'en sait pas plus. Son entourage interrogé à ce sujet ne put fournir aucune précision nouvelle. Il est célibataire.

Il exerce le métier de mécanicien de précision (fabrication d'engrenages), travaille dans l'huile toute la journée avec une source intense de lumière artificielle à laquelle il est constamment exposé.

Recherches diverses. — Le 1^{er} novembre, on pratique simultanément :

1^o Une intradermoréaction à la trypaflavine en employant 1/10 de cmc. de la solution au cinquantième, cette épreuve fut positive 48 heures après.

2^o Une injection intra-veineuse de 5 cmc. de trypaflavine à 2 % qui ne fut suivie d'aucune éruption nouvelle, d'aucune récidive même atténuée, ni de l'érythème, ni même des signes généraux.

Le 3 novembre, on continue par une seconde injection intra-veineuse de gonacrine au cinquantième et l'on n'assiste à aucun phénomène nouveau.

3^o Une cuti-réaction à la gonacrine. La cuti-réaction fut

nettement positive, mais néanmoins ne provoqua aucune éruption. Cependant la température vespérale remonte à 37°7, alors qu'elle était normale les jours précédents.

4° La formule sanguine montre une éosinophilie à 16%.

5° La recherche de la photosensibilité n'a pu être faite, le malade étant sorti trop tôt.

Conclusions.

De ces observations nous retiendrons :

1° Que l'emploi du jaune d'acridine en injections intra-veineuses est susceptible de déterminer un érythème.

2° Que l'érythème est apparu le 13^e jour après l'injection initiale.

3° Que les injections ultérieures n'ont pas déterminé de nouvelle éruption, même légère.

4° Que l'éosinophilie sanguine a marqué l'état pathologique.

C'est à la suite de la communication de cette observation à la Société de Dermatologie que M. Marceyron propose le terme d'« érythème acridinique du 13^e jour » par analogie avec les érythèmes postarsénobenzoliques du 9^e jour ; il ajoute dans la séance du 10 novembre 1927.

« Lorsqu'en juillet 1925 à la Société française de Dermato-syphiligraphie nous avons publié avec Jausion les premiers cas d'érythèmes dits « coups de soleil acridiniques » nous avons accessoirement signalé les éruptions que certains de nos malades avaient présenté sous les vêtements. Il s'agit des

observations n^{os} 1-4-6 du *Bulletin de la Société française de Dermatologie* du 7 juillet 1927.

Nous venons, d'autre part, avec M. Imbert de présenter aujourd'hui même un cas d'érythème morbilliforme observé au cours d'un traitement par injections intraveineuses de jaune d'acridine.

Dans ces quatre observations nous constatons certaines particularités :

1^o On observe des érythèmes toxiques au cours des traitements par l'acridine. Ces érythèmes proportionnellement au nombre des érythèmes actiniques sont sans doute très rares, mais leur existence n'est pas niable.

2^o Il est donc nécessaire de porter ces faits à la connaissance des urologistes qui à la suite de Jausion utilisent de plus en plus ce produit dans le traitement de la blennorragie et de ses complications.

3^o Ces érythèmes semblent analogues à ceux dus à l'emploi des arsénobenzènes décrits par Milian sous le nom d'érythème du 9^e jour. Par analogie je propose d'appeler cet érythème « érythème acridinique du 13^e jour ».

Evidemment on peut en discuter la nature. S'agit-il d'un érythème par biotropisme ? En faveur de cette hypothèse il y a l'analogie clinique avec l'érythème du 9^e jour par les arsénobenzènes. Il y a encore si nous prenons pour exemple l'érythème morbilliforme décrit ci-dessus, une stomatite, de l'angine et non-récidive au bout de quelques jours avec de nouvelles injections du produit toxique.

S'agit-il d'un érythème toxique vrai ?

En faveur de cette seconde hypothèse il y a surtout le prurit et l'éosinophilie. Quant à la non-récidive elle serait expliquée par une désensibilisation brusque après un épisode aigu.

4^o Quelle que soit l'hypothèse envisagée, il semble au premier abord que la photo-sensibilisation par le jaune d'acridine n'ait pas été étrangère à ces accidents.

a) Au déclenchement de l'érythème.

b) A sa répartition.

En effet lors de l'établissement de notre première statistique nous n'avons constaté l'éruption sous les vêtements que simultanément à la localisation d'un érythème acridinique aux mains et au visage.

De plus dans notre dernière observation les éléments éruptifs ont commencé aux mains et au visage pour s'étendre ultérieurement aux pieds et aux autres parties de l'organisme.

OBSERVATION DE MM. RIMÉ ET BUREAU

(Présentée par M. Janselme à la Séance
du 10 décembre 1927 à la Société de Dermatologie).

Nous avons eu l'occasion d'examiner un malade dont l'observation nous a paru intéressante.

X..., 21 ans, étudiant en médecine, reçoit le 5 octobre 1927 pour une blennorrhagie au début une injection intra-veineuse de 5 centimètres cubes de la solution à 2 % de chlorhydrate de diamino-méthyl-acridine ou gonacrine.

Le malade ne reçoit qu'une seule injection et se soigne les jours suivants chez lui par des injections locales d'oxycyanure de mercure et de permanganate de potasse.

Le 20 octobre 1927, c'est-à-dire 15 jours exactement après l'injection de gonacrine, il est brusquement pris de malaises et d'un léger mal de gorge.

Le lendemain, 21 octobre, il remarque au niveau des plis inguinaux et des plis du coude une éruption qui l'inquiète.

Cependant son état général reste bon. Il ne s'alite pas et même le lendemain 22 octobre participe au concours de l'externat. Ce n'est qu'après les épreuves qu'il vient nous trouver. L'examen nous montre à ce moment quelques placards érythémateux rougeâtres mal limités siégeant principalement au niveau des plis inguinaux et interfessiers, au niveau des fesses, du dos et du bas-ventre. Deux placards moins rouges occupent les plis du coude. Ces placards érythémateux de coloration rouge écarlate disparaissent à la pression du doigt et présentent véritablement les caractères d'une éruption scarlatini-forme.

Aux avant-bras même il existe une éruption de purpura.

La gorge est rouge mais ne présente pas la teinte foncée de la gorge scarlatineuse.

Sur les amygdales, en particulier à droite, il existe quelques points pultacés.

La langue est saburrale ; les ganglions sous-maxillaires sont gros et douloureux, les ganglions carotidiens

et mastoïdiens sont perceptibles mais indolores. Quant aux taches de Köplick elles sont totalement absentes.

L'état général est bon et la température n'a jamais dépassé 38°5 d'après le malade. Les urines abondantes et claires ne contiennent ni sucre ni albumine. Il n'y a pas de signes d'ictère cliniquement décelables.

Mais dans la soirée la fièvre s'élève à 39°6 et demeure aux environs de 39° toute la journée du lendemain 23 octobre. Le mal de gorge est très violent et le malade très abattu se sent très fatigué et se plaint d'une violente céphalée.

Le 24 octobre, quatre jours après le début des accidents, l'éruption a changé de caractère : les placards scarlatiniformes ont disparu et il existe maintenant à leur place une éruption morbilliforme très nette.

En effet, des macules rouges séparées entre elles par de larges surfaces de peau saine et siégeant particulièrement au niveau des articulations du coude, du poignet et du genou apparaissent.

Le lendemain, 25 octobre, les éléments maculeux ont augmenté de volume. Ils sont légèrement saillants, papuleux, à contours arrondis, un peu blanchâtres au centre et certains ressemblent à des éléments d'érythème polymorphe aux avant-bras.

Tandis que l'éruption changeait de caractère, la fièvre tombait peu à peu en lysis, et en 4 à 5 jours la température était revenue à la normale.

L'éruption pâlit plus lentement pour disparaître définitivement le huitième jour.

Pendant la durée de la maladie, le sujet n'a présenté ni

ictère, ni albuminurie, ni œdème, mais il s'est toujours plaint d'un prurit assez intense surtout marqué la nuit, ce qui provoquait une insomnie notable.

Les accidents présentés par notre malade semblent bien devoir être mis sur le compte de l'injection de gonacrine ; en effet notre malade n'a pris aucun autre médicament ni santal ni camphre.

Il n'a pas non plus présenté de signes d'intoxication alimentaire.

Dans une communication à la Société de Dermatologie, en juillet 1925, rappelle M. Jeanselme, MM. Jausion et Marceron signalent quelques éruptions papuleuses sous les vêtements (malades 1, 4, 6) mais dans ces cas ces éruptions accompagnaient un coup de lumière acridinique.

Or, jamais notre malade n'a présenté un érythème ni une pigmentation de la face ni des parties découvertes qui puisse être attribuée à la photosensibilisation ou à la photosensibilité.

Dans leur communication MM. Jausion et Marceron supposent pour expliquer ces éruptions sous les vêtements « une action à distance de la lumière sur l'organisme sensibilisé ».

Cette explication ne nous semble pas vraisemblable chez notre malade qui ne présente aucun signe de sensibilisation à la lumière.

L'érythème qu'a présenté notre malade pourrait, à notre avis, être dû à deux autres causes :

A) Il peut s'agir d'un érythème toxique mais il

n'existait pas de signes nets de sensibilisation chez notre malade, pas d'albuminurie, aucun signe clinique d'ictère, pas d'œdème toxique. Cette étiologie est cependant possible et nous n'oserions la réfuter, surtout par suite de l'existence du prurit qui accompagne habituellement les réactions cutanées toxiques.

B) Il peut s'agir de biotropisme.

En faveur de cette étiologie plaident :

1^o L'allure infectieuse indéniable de la maladie qui la fait ressembler à une rubéole.

2^o L'incubation de quatorze jours qui est celle de cette maladie.

Enfin le fait que le malade a eu déjà deux fois dans son enfance une affection étiquetée la première fois rougeole, la seconde fois rubéole.

3^o Toutefois malgré son allure infectieuse l'érythème présenté par notre malade ne semble pas contagieux car une jeune femme a partagé le même lit que notre malade pendant toute l'éruption sans présenter ni angine ni éruption.

DISCUSSION DE M. LE PROFESSEUR JAUSION.

La très intéressante observation de MM. Rimé et Bureau, les observations de MM. Marceron et Imbert ne sauraient faire porter contre le chlorométhylate de diamino-acridine ou gonacrine le soupçon de toxicité.

En décembre 1926, j'ai rapporté à la Société de Pathologie comparée quelques faits analogues.

Les premières relations que nous fîmes avec M. Marce-

ron concernaient surtout des érythèmes actiniques par sensibilisation solaire.

J'ai depuis relevé à l'actif du biotropisme neuf cas indéniables. Mais ils sont la rançon de trente cinq mille injections gonacriniques pratiquées dans mon service depuis le début d'une méthode qu'avec un chiffre suffisant de séances je persiste à considérer comme élective dans le traitement des blennorragies.

Comme récemment nous l'écrivions tant pour les barbiturates que pour le jaune d'acridine, le biotropisme n'est pas seul à devoir être invoqué.

Sans doute les fièvres éruptives typiques peuvent être la conséquence des injections gonacriniques. Mais la photosensibilisation et la sensibilisation antigénique interviennent aussi pour créer des actinites et des dermites eczématiformes.

Cette question de pathologie générale dont l'intérêt demeure considérable et dont la solution peut être grosse de conséquences ne pourra être résolue qu'avec le temps.

Il convient aujourd'hui de préciser que la gonacrine est actuellement sauf exception un médicament de toute innocuité.

M. MILIAN « L'existence d'une angine au début de l'érythème, le précédant de quelque douze heures est un argument qui me paraît péremptoire de la nature infectieuse de l'érythème rapporté par MM. Rimé et Bureau après une injection unique de gonacrine ».

*Eruption scarlatiniforme au cours d'un traitement
au jaune d'acridine.*

OBSERVATION DU D^r L...

(de Paris).

Le D^r L..., de Paris, a eu l'amabilité de nous fournir l'observation suivante très complète, d'éruption scarlatiniforme typique survenue au quinzième jour, d'un traitement à la gonacrine intraveineuse.

V..., horloger, 21 ans, est soigné dans la maison de santé du D^r L... le 6 janvier 1930 pour un écoulement blennorragique datant de quelques jours.

Il reçoit le 6 janvier 1930 cinq centimètres cubes de la solution de gonacrine au cinquantième. Puis une nouvelle dose trois jours après.

Après cette troisième injection, le malade voyant son écoulement tarir sensiblement juge à propos de ne pas reparaitre à la clinique du D^r L..., et, sur les indications d'un de ses amis expert en la matière se soigne chez lui par des injections locales de solution de permanganate de potasse et d'oxycyanure de mercure.

Le 21 janvier 1931, le D^r L... est appelé au chevet de son malade qui se sentait mal à l'aise et fébrile depuis la veille. Il se plaignait en outre d'une dysphagie intense accompagnée de nausées pénibles.

Il était aussi en proie à une céphalée tenace, à des courbatures généralisées et se sentait très las. Il frissonnait

continuellement et le Dr L... à son arrivée constata une température à 40° et un pouls à 140.

Comme depuis la veille une vésicule d'herpès siégeant sur le prépuce était apparue, le malade épouvanté croyait avoir contracté la vérole. L'examen du malade pratiqué le 21 janvier au soir montre un début d'exanthème aux plis de flexion du coude des aines et sur les faces latérales du thorax. Cet exanthème a la coloration rouge vif, astacoïde de la scarlatine vraie. Comme elle il est constitué d'un pointillé rouge donnant à la peau un aspect chagriné et légèrement rugueux au toucher.

Le lendemain matin, 22 janvier, l'exanthème est étendu à tout le corps sans intervalles de peau saine. Il présente des maxima aux plis du coude (signe de Pastia positif), aux aisselles, aux plis de l'aine. Il existe aussi un fin pointillé hémorragique aux endroits où la peau est saine (signe de Rumpelhead).

L'exanthème offre une analogie frappante avec celui que nous avons coutume de voir dans la scarlatine vraie. La gorge est très rouge. Les amygdales saillantes et vernissées. La langue, saburrale au début, se dépouille peu à peu de son enduit saburral pour revêtir l'aspect typique framboisé de la langue scarlatineuse. Les ganglions sous-maxillaires sont gros et douloureux. On ne perçoit pas les ganglions carotidiens ni mastoïdiens.

A l'albuminimètre d'Esbach, on note une quantité de 0 gr. 50 d'albumine qui persiste trois ou quatre jours. Les urines sont peu abondantes (750 cmc.) et hautes en couleur mais ne contiennent ni pigments ni sels biliaires.

A ces signes, s'en ajoutent d'autres non moins importants

qui achèvent de broser le tableau d'une scarlatine vraie.

Le malade se plaint d'arthralgies assez vives au niveau des genoux et l'on constate un épanchement synovial assez important au genou gauche et un épanchement moins accentué, mais perceptible, au genou droit.

Cette éruption évolue comme une scarlatine banale avec cette différence que la desquamation terminale était très peu marquée.

Les épanchements synoviaux regressèrent en quelques jours.

Dans les antécédents de ce jeune malade, on note une scarlatine contractée à l'âge de 12 ans pour laquelle il avait été hospitalisé aux « Enfants malades » et qui n'a d'ailleurs laissé aucune séquelle rénale.

Diverses recherches pratiquées :

A) Un frottis de l'exsudat pharyngé a montré (le 22 janvier) à l'examen direct de nombreux streptocoques. On sait qu'à la suite de nombreux travaux américains la plupart des auteurs accordent au streptocoque un rôle de plus en plus important dans la genèse des accidents scarlatineux.

Milian rapporte dans son traité sur le biotropisme une éruption citée plus haut d'érythème scarlatiniforme du 9^e jour chez un ancien syphilitique. Ce malade avait été hospitalisé pour impétigo et après guérison avait demandé à recevoir un traitement antisypilitique.

Pendant l'administration du 914, au neuvième jour survient un érythème scarlatiniforme des plus typiques

et en même temps réapparaissait une bulle d'impétigo fourmillant de streptocoques.

Dans d'autres cas d'érythèmes scarlatiniformes biotropiques, le streptocoque a pu même être mis en évidence par hémoculture.

B) Une numération globulaire faite le 23 janvier avait montré :

Polynucléaires neutrophiles.....	80 %
Eosinophiles.....	14 %
Lymphocytes et moyens monos.....	4 %
Grands mononucléaires.....	2 %

C) Le même jour le malade reçoit dans le derme une petite quantité de la solution de gonacrine au cinquantième.

Le lendemain et les jours suivants aucune réaction cutanée n'est constatée au point inoculé.

D) Une cuti-réaction et la recherche des précipitines dans le sérum se montrent également négatives.

E) La réaction de Dick et la réaction d'extinction de Schultz Carlton n'ont malheureusement pas pu être pratiquées.

F) Enfin après guérison de cette éruption, le traitement à la gonacrine est repris. Le 30 janvier, le malade reçoit une nouvelle dose de solution de gonacrine à 2 %.

Trois jours après 10 centimètres cubes de la même solution. Ces nouvelles injections n'amènent aucune récurrence même légère de l'éruption, mais après la première dose une petite ascension thermique à 38° est constatée.

Après la 15^e injection l'écoulement blennorragique paraît complètement tari.

De cette observation nous retiendrons aussi un fait qui a une importance capitale à notre avis et sur lequel les défenseurs du biotropisme n'ont peut-être pas suffisamment insisté.

La jeune sœur du malade qui est venue rendre visite à son frère pendant sa maladie à la maison de santé contracte une scarlatine typique avec angine, température à 40°, vomissements et exanthème scarlatiniforme.

Nous discuterons plus loin ce cas en parlant des phénomènes de contagion observés et relatés au cours des érythèmes précoces de la chimiothérapie qui font mieux qu'aucune recherche de laboratoire la preuve de la nature réellement infectieuse de ces éruptions.

De nombreuses autres observations d'érythèmes biotropiques au cours du traitement gonacrinique ont été publiées aussi bien en France qu'à l'Etranger (*Revue de Stomatologie*, article de M. Le Bourhis, oct. 1926, n° 10. Carillo et Barralt, *Semana medica*, July 1927 « Accident curieux consécutif à une injection de trypaflavine ». *Giornale italiano di dermatologia*, juin 1928).

De rares cas d'urticaire ont été décrits au cours du traitement par les dérivés de l'acridine.

Il s'agit tantôt d'érythèmes urticariens localisés, et le plus souvent dans ces observations on note l'apparition d'un seul élément urticarien de dimensions variables siégeant sur la face et assez fréquemment visible dans les quelques heures qui suivent l'injec-

tion médicamenteuse ; tantôt il s'agit d'un urticaire généralisé formé d'éléments érythématopapuleux et présentant toujours la caractéristique d'être prurigineux.

Ils s'accompagnent souvent d'une augmentation considérable du nombre des éosinophiles.

Prurit et éosinophilie donnent pour les auteurs qui les ont décrits le cachet d'une réaction éruptive d'ordre toxique ou due à des phénomènes d'intolérance (Tzanck). Pasteur-Valléry-Radot pense au contraire qu'il s'agit là des phénomènes anaphylactiques ou de sensibilité acquise. Il se base pour cela sur la positivité toujours existante dans ces cas de la réaction d'anaphylaxie passive sur le cobaye.

Discussion des problèmes pathogéniques.

Au début de notre travail nous avons exposé longuement les diverses théories pathogéniques en présence qui essaient d'expliquer l'existence des réactions cutanées dites biotropiques. Ces diverses théories, à notre avis, paraissent devoir être classées en trois catégories principales :

La théorie toxique ;

La théorie anaphylactique ;

La théorie infectieuse biotropique.

Nous avons déjà vu que la théorie toxique est inadmissible ou tout au moins insuffisante pour expliquer ces érythèmes dits « précoces ».

Les principales raisons servant à réfuter cette théorie sont les suivantes :

1^o Les doses injectées sont souvent très faibles, et le produit injecté, la gonacrine, tous les auteurs sont unanimes à le reconnaître, n'a jamais provoqué d'accidents à physionomie réellement toxique (Jausion) ;

2^o D'autre part les produits toxiques ont une action quasi-immédiate et l'on ne comprendrait pas dans ce cas l'« incubation » de 12 à 15 jours qui précède habituellement l'éclosion de ces réactions cutanées ;

3^o Enfin, le fait que la médication peut être pour-

suivie sans récédive ou avec une très légère récédive de l'éruption et des phénomènes généraux — éruption qui d'ailleurs finit par disparaître malgré la continuation du traitement, — prouve surabondamment que non seulement il ne s'agit pas là de réactions toxiques, c'est-à-dire liées à des phénomènes d'intolérance ou de souffrance d'un organe chargé d'assimiler ou d'éliminer l'agent thérapeutique incriminé au cours de ces accidents, mais que très certainement il faut voir là des phénomènes beaucoup plus complexes en rapport avec des modifications des propriétés humorales (phénomènes de choc ou d'anaphylaxie) ou du réveil d'une infection latente (biotropisme). D'autre part l'élimination de la gonacrine se fait très régulièrement et complètement par les urines, il n'y a pas d'accumulation toxique de ce produit dans l'organisme.

Nous avons décrit dans un précédent chapitre les réactions cutanées toxiques, avec leur éruption à type uniforme vésiculo-œdémateux, avec le prurit constant qui les accompagne, et l'œdème. Dans cet ordre d'idées tous les auteurs et M. Cuilleret dans une thèse récente qu'il a soutenue devant la Faculté de Lyon, insistent avec raison sur le rôle des lésions éthyliques ou tuberculeuses souvent méconnues des émonctoires rénaux et hépatiques, qui semblent constantes dans l'apparition de ces réactions cutanées toxiques.

M. Cuilleret conclut d'autre part à la fin de ce chapitre très complet que « pour admettre qu'un accident est d'origine toxique il faut exiger :

D'une part, l'emploi d'une posologie trop forte ou bien la mise en évidence d'une tare pouvant agir sur la tolérance de l'organisme vis-à-vis du médicament utilisé.

D'autre part, la démonstration qu'il ne s'agit ni d'une réaction biotrope ni d'une réaction de sensibilisation ou de choc ».

Enfin, un déclenchement rapide des accidents, qui peut d'ailleurs exister dans les phénomènes de choc mais qui n'existe pas dans les érythèmes dits biotropiques.

Les réactions de sensibilisation et de choc dans l'explication des érythèmes chimiothérapiques précoces.

Dans un précédent chapitre nous avons défini les phénomènes de choc et de sensibilisation.

Nous nous permettrons de rappeler que l'on dit d'un organisme qu'il est sensibilisé à un antigène lorsque l'introduction dans cet organisme sensibilisé d'une nouvelle dose de cet antigène se traduit par des réactions différentes, soit cliniques, soit humo-
rales, de celles habituellement produites dans un organisme vierge de tout contact préalable à cet antigène.

Entrent évidemment dans cette définition les phénomènes d'anaphylaxie et d'idiosyncrasie. Au terme de sensibilisation on préfère actuellement celui d'allergie ou comme le dit Jausion « comportement différent d'un organisme déjà éprouvé par un antigène ».

Le « choc » peut produire une symptomatologie identique à celle de l'anaphylaxie mais sans qu'on puisse cependant parler de sensibilisation préalable. Comme par exemple une injection intraveineuse de peptone ou l'injection d'une solution de métal col-

loïdal produit un choc, c'est-à-dire un tableau dramatique basé sur un collapsus cardio-vasculaire qui apparaît après un délai assez court, avec hypotension, température plus ou moins élevée et parfois issue fatale.

La crise hémoclasique de Widal avec son hypotension, sa leucopénie et les modifications de l'indice réfractométrique du sérum et même les modifications récemment étudiées de la réserve alcaline, résulte de l'étude par le laboratoire des modifications humorales du choc.

Les phénomènes de choc peuvent coïncider tantôt avec des états de sensibilisation à l'antigène médicamenteux comme dans la crise nitritoïde, tantôt paraissent absolument indépendants de ceux-ci comme au cours de l'injection d'un métal colloïdal destiné à provoquer un choc thérapeutique.

Certains auteurs dès 1910 ont essayé d'expliquer les érythèmes chimiothérapiques par l'anaphylaxie. M. Milian voulant vérifier ces hypothèses dans les cas d'érythèmes postarsénobenzoliques du 9^e jour n'a trouvé que très exceptionnellement des précipitines dans le sérum des nombreux malades qu'il a examinés à ce sujet.

La recherche de l'anaphylaxie passive transmise au cobaye par voie intraveineuse ou intracardiaque et la recherche de l'anaphylaxie passive chez l'homme par injection intradermique de sérum de sujet sensibilisé à un sujet sain ont donné des résultats variables suivant les auteurs (épreuve de Prausnitz et Kustner).

Des travaux récents de M. Cuilleret dans sa thèse de Lyon déjà citée, il ressort que la méthode de sensibilisation passive du cobaye pratiquée par voie intracardiaque donne lorsqu'elle est pratiquée avec soin des résultats positifs dans de nombreux cas d'érythèmes médicamenteux d'allure biotropique.

En résumé ; si la sensibilisation n'explique pas le biotropisme, elle n'est pas tout à fait étrangère à ses manifestations.

Mais il faut alors entendre le mot de sensibilisation dans un sens très large, en faire un synonyme d'allergie et non d'anaphylaxie.

L'anaphylaxie ne serait alors qu'une forme de la sensibilisation. Il est évident qu'il est difficile de parler d'anaphylaxie dans les érythèmes « biotropiques » parce qu'ils peuvent se produire après une seule injection médicamenteuse.

Quant à l'autre forme de la sensibilisation, l'idiosyncrasie ou éclosion d'une réaction anormale après un seul contact médicamenteux elle n'est pas peut-être tout à fait étrangère aux érythèmes biotropiques.

Nous ajouterons à cela que pour certains auteurs la continuation d'une thérapeutique en cours qui fait disparaître ces éruptions prouverait l'existence d'un phénomène de désensibilisation, qui se ferait non pas par la méthode habituelle des doses infinitésimales préconisée par Besredka, mais par des doses moyennes et répétées de l'agent médicamenteux.

Nous nous permettons de dire encore que si les défenseurs de l'allergie prouvent par diverses épreuves

de laboratoire l'existence de phénomènes de sensibilisation chez les malades atteints d'érythèmes dits biotropiques, les mots de biotropisme et d'allergie ne sont pas à notre avis contradictoires, nous pouvons même admettre l'allergie comme une des causes du biotropisme.

Discussion du biotropisme

Pour Milian et ses élèves, ces éruptions sont de nature infectieuse pour de nombreuses raisons :

Cliniquement : Analogie absolue entre les manifestations constatées et l'affection qu'elles simulent, malgré les légères différences que l'on peut observer que Milian explique par ce fait que l'adulte atteint d'une rougeole ou d'une scarlatine dans son enfance refait une maladie atténuée par l'immunité conférée par une première atteinte.

La preuve de cette analogie de l'exanthème nous paraît indiscutable dans l'érythème scarlatiniforme que nous avons décrit, accompagné d'ailleurs d'un énanthème scarlatin typique.

Flandin a signalé un cas d'érythème morbilliforme avec taches de Kölicket catarrhe oculo-nasal au cours d'une ingestion *per os* de treparsol.

Cependant on a pu dire qu'en médecine il n'y a pas de signes pathognomoniques et qu'il est impossible de conclure d'une lésion à une étiologie précise. Cuilleret dans sa thèse déjà citée dit notamment : « Dire qu'un érythème qui simule parfaitement une scarlatine, est une scarlatine, à cause même de cette identité séméiologique est un raisonnement aussi

injustifié que d'attribuer toute cellule géante au bacille de Koch, ou tout foyer d'hépatisation lobaire à un pneumocoque ».

Mais à côté des preuves issues de l'identité de l'éruption il existe un fait de grande valeur, l'allure épidémique des accidents et les cas indéniables de contagion constatés. « Une femme syphilitique présente une éruption morbilliforme du 9^e jour. Cette femme est couchée dans une salle d'une dizaine de lits où l'on mettait des nourrices hospitalisées avec leurs nourrissons. Deux nourrissons qui étaient couchés à côté d'elle furent atteints d'une rougeole typique pour laquelle ils furent hospitalisés à Claude Bernard ».

Là encore, les détracteurs de la thèse biotropique parlent d'une série toxique de médicaments pour expliquer l'épidémité. Mais ce serait à notre avis pousser le scepticisme un peu trop loin et l'on n'a pas d'exemple en médecine d'une rougeole ou d'une scarlatine ayant provoqué par contagion autre chose qu'une rougeole ou une scarlatine.

Quant à l'existence d'angine, de fièvre, de réaction ganglionnaire qui paraissent signer la nature infectieuse des phénomènes, on a pu dire que de pareils faits peuvent s'observer au cours de réactions d'Herxheimer fébriles ou de « gripes métalliques », ou d'adénopathies de Von Pirquet, le biotropisme ne paraissant jouer aucun rôle.

On a également essayé de combattre le biotropisme en disant que le polymorphisme clinique des lésions

constatées ne peut s'expliquer par une pathogénie unique. La syphilis due à un germe unique se manifeste pourtant par un polymorphisme d'accidents qui la fait simuler de nombreuses affections.

Au point de vue biologique, Milian et Garnier n'ont jamais pu mettre en évidence des signes de sensibilisation à l'antigène médicamenteux (absence de précipitines dans le sérum caractère, négatif de l'épreuve de l'anaphylaxie passive, négativité des intradermo et des cuti-réactions).

Mais certains auteurs prétendent que si la sensibilisation n'a pas été mise en évidence, c'est que Milian a utilisé des méthodes qui exposent à obtenir des résultats négatifs.

1^o L'épreuve des précipitines basée sur le phénomène de la floculation, qui consiste à mettre en présence *in vitro* le sérum d'un sujet sensibilisé à un antigène et une solution de cet antigène, est loin de donner des résultats qui permettent à coup sûr de démontrer un état de sensibilisation.

La fonction acide de certains médicaments chimiques, la fonction phénol des arséno-benzènes, le degré de concentration de divers médicaments permettent d'obtenir des précipitines en dehors de toute sensibilisation biologique et Pasteur-Valléry-Radot admet que « cette épreuve des précipitines indiquerait seulement des modifications d'ordre colloïdal qui s'effectuent *in vitro* quand le sérum est mis en présence de l'antigène, mais ne saurait constituer à elle seule un critère de sensibilisation ».

2^o La cuti-réaction ou méthode de Schloss et l'intradermo-réaction ou méthode de Cooke permettent d'obtenir par la réaction du tégument à l'inoculation d'un antigène donné, une « indication sur l'état de sensibilisation du sujet vis-à-vis de cet antigène (Cuilleret). Mais de très nombreuses observations nous montrent que ces épreuves peuvent être négatives dans des cas d'hypersensibilité avérée et que ces réactions ne permettent pas à elles seules d'affirmer d'une façon absolue « que les phénomènes cliniques observés sont certainement dus à l'antigène réagissant ».

En résumé, aussi bien l'épreuve des précipitines que celles de la cuti et intradermo-réaction employée par Milian et ses élèves ont une valeur très discutable et leur négativité toujours constatée dans les érythèmes biotropiques ne prouve pas l'inexistence des phénomènes de sensibilisation au cours de ces accidents.

Par contre, certains auteurs prétendent que l'épreuve d'anaphylaxie passive (basée sur ce fait que le sérum sanguin d'un sujet sensibilisé à un antigène donné a la propriété de sensibiliser à cet antigène un organisme neuf auquel il a été injecté) est une épreuve d'une grande valeur pour prouver la réalité des phénomènes de sensibilisation et que cette épreuve d'anaphylaxie passive transmise par voie intracardiaque au cobaye s'est montrée presque toujours positive dans les érythèmes d'allure biotro-
pique.

De la possibilité de la continuation de la thérapeutique en cours et des problèmes qu'elle soulève.

La possibilité de la continuation de la thérapeutique malgré l'éclosion de ces éléments éruptifs est pour Milian et ses élèves une preuve de la nature non toxique de ces phénomènes.

Cette possibilité d'une reprise de thérapeutique sans incidents nouveaux a été diversement interprétée.

1° On a soutenu que l'innocuité de cette façon d'agir n'était pas un dogme absolu. Cuilleret dit dans sa thèse déjà citée : « Il n'est pas vrai que la continuation du traitement améliore ces accidents soi-disant biotropiques. Milian reste à peu près le seul auteur à préconiser cette attitude : elle est unanimement rejetée par les syphiligraphes et en particulier l'école de M. le professeur Nicolas, qui prétendent qu'une telle technique ne doit pas être mise en œuvre systématiquement et qu'elle ne doit être appliquée que lorsque l'accident constaté, représente par sa bénignité même, un ennui plutôt qu'un accident ».

Il est évident qu'une légère réaction urticarienne

ne constitue qu'un inconvénient parfaitement négligeable par rapport à l'intérêt qu'il y a de continuer chez un syphilitique un traitement mercuriel intra-veineux.

Par contre on a pu constater des érythrodermies graves, voire mortelles, qui ont succédé à des érythèmes d'apparence bénins à allure « biotropique ».

Pour certains auteurs la distinction que fait Milian entre les érythèmes précoces et les érythèmes tardifs est loin d'être absolue et certains érythèmes morbiliformes et scarlatiniformes ressemblent fort à des accidents érythrodermiques.

La possibilité de ces discussions nous montre surtout qu'il faut être d'une prudence extrême dans la reprise du traitement après les accidents érythémateux précoces.

2^o On prétend surtout, actuellement, que la disparition des accidents éruptifs malgré la continuation de la thérapeutique est une preuve non en faveur du biotropisme, mais de l'allergie, qu'il faut penser à la sensibilisation lorsque ces faits se produisent.

Pasteur-Valléry-Radot admet qu'il s'agit là de phénomènes de désensibilisation spécifique provoqués non pas par les méthodes classiques de désensibilisation de Besredka avec des doses infinitésimales homéopathiques d'antigène sensibilisateur, mais par la continuation de la thérapeutique à doses normales, qui fait agir sur l'organisme d'une façon réitérée l'antigène nocif.

Cet auteur conclut en disant qu'il considère que

ces phénomènes constituent à son avis un critère indéniable de la sensibilisation du sujet.

Ce qui explique alors les résultats négatifs des épreuves de laboratoire employées par Milian pour démontrer que le biotropisme est indépendant de la sensibilisation, c'est que, au moment où cette sensibilisation est recherchée, elle n'existe plus, puisque l'organisme a été désensibilisé par la continuation de la thérapeutique.

Ce qu'il faut retenir du biotropisme.

De même que l'arsenic à faibles doses stimule la vitalité d'un organisme humain et à fortes doses produit des phénomènes d'intoxication aboutissant à la mort, on peut très bien supposer que de faibles doses d'agent médicamenteux non toxiques pour les microbes ou virus qu'elles se proposent d'anéantir peuvent en stimuler la virulence avant de les détruire par des doses plus fortes. Milian dit « qu'une bonne thérapeutique stérilisante est celle qui par son biotropisme envers le parasite doit aboutir à le tuer ». C'est le « nécrotropisme » d'Ehrlich ; commentant et amplifiant cette idée, Jausion pense que s'il existe des doses de médicaments stérilisantes vis-à-vis d'un germe virulent, il existe aussi des doses plus faibles qui agissent à rebours en stimulant cette virulence.

Il trouve ainsi dans le biotropisme « les raisons cachées des neuro et hépato-récidives syphilitiques, de la réaction d'Herxheimer, de la réactivation sérologique des anticorps. « Les faits », ajoute-t-il, « confirment cette ingénieuse hypothèse et chacun sait que dans la cure progressive de la vérole, les doses moyennes sont les plus dangereuses ».

Ensuite, cherchant la cause de cette exaltation des virus vivants, Jausion émet l'hypothèse d'une abolition momentanée de la réactivité, d'un état d'anergie temporaire, capable de provoquer l'éclosion d'une maladie « biotrope ou seconde ». Commentant à son tour ces hypothèses, le commandant Guillaume dans son livre récent sur la « sensibilisation » en tire les conclusions suivantes, riches par leur importance dans l'explication de la pathologie générale des infections :

« La notion de biotropisme complète celle si fréquente des porteurs de germes, en nous montrant le porteur partiellement immunisé, ou même encore neuf vis-à-vis de l'infection, acquérant une sensibilisation anaphylactique, sous l'effet d'une infection voisine anergisante ; le porteur resterait sans doute inoffensif sans le biotropisme qui réveille la virulence du germe latent.

Ainsi une maladie contagieuse en fait naître une autre : la grippe, par exemple, rappelle la diphtérie, la rougeole ou la scarlatine, et inversement, et la chaîne se renoue d'une année à l'autre entre les épidémies.

La notion de biotropisme au point de vue thérapeutique est grosse de conséquences : elle nous montre tout le danger de médications intempestives et nous invite à une grande prudence ».

Une hypothèse se juge en médecine par les sanctions pratiques qu'elle suppose et les hypothèses qu'elle suscite.

Le biotropisme de Milian comporte une conséquence thérapeutique de premier ordre : la possibilité de la continuation d'une thérapeutique avec cette restrictive que cette continuation sera cependant subordonnée à la gravité des accidents constatés.

De l'hypothèse de la nature infectieuse des éruptions précoces découle l'hypothèse d'anergie temporaire de l'organisme, que soutient Jausion, l'hypothèse vérifiée par la pratique du danger des doses moyennes en chimiothérapie, enfin les nombreuses hypothèses du commandant Guillaume sur les relations du biotropisme et des phénomènes d'immunité et d'épidémicité.

Mais là où nous se suivrons pas le biotropisme de Milian, c'est lorsqu'il veut démontrer qu'il est tout à fait indépendant des phénomènes d'allergie ou de sensibilisation.

Nous accepterons donc en conclusion du biotropisme une conception élargie et nous dirons « réveil d'un microbisme latent en rapport probable avec des phénomènes allergiques ».

Conclusions.

1° La gonacrine et certains de ses dérivés sont capables de produire par injections intra-veineuses des réactions cutanées comparables aux érythèmes arsénobenzoliques du 9^e jour.

2° Ces érythèmes gonacriniques apparaissent en général de douze à quinze jours après la première injection médicamenteuse.

3° Ces éruptions simulent admirablement par tous les symptômes qui les accompagnent les maladies infectieuses qu'elles reproduisent.

4° La notion d'épidémicité de ces érythèmes et des cas incontestables de contagion observés militent en faveur du biotropisme de Milian.

5° Nous retiendrons surtout de ce biotropisme l'allure infectieuse ou pseudo-infectieuse.

6° Quant à la raison d'être de ce biotropisme, les phénomènes d'allergie n'en sont pas étrangers : la

continuation d'une thérapeutique à doses normales provoque dans ces cas une désensibilisation de l'organisme.

7^o Les nombreuses hypothèses soulevées pour expliquer ces éruptions prouvent la complexité du phénomène et peut-être aussi la multiplicité des pathogénies qu'on peut invoquer à leur sujet.

Vu : le Président de la thèse,

LEMIERRE.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Milian*. — Le biotropisme. Ballière, éditeur, 1929. Paris.
- Bulletin de la Société de Dermatologie*, séance du 8 juillet 1928
(Observation de MM. Jausion et Marceron).
- Marceron et Imbert*. — Communiqué à la Société de Dermatologie, nov. 1927.
- Rimé et Bureau*. — Communiqué du 10 déc. 1927.
- Garnier (G.)*. — Les érythèmes des arsénobenzols. Thèse 1929.
- Cuilleret (P.)*. — Allergie et accidents chimiothérapiques. Thèse
Lyon, 1930-1931.
- Arthus*. — De l'anaphylaxie à l'immunité.
- Nicolle*. — Annales de l'Institut Pasteur. Passim.
- Pasteur Valléry-Radot*. — Ce qu'on entend en médecine par
anaphylaxie (Presse médicale, 5 juillet 1930, n° 54,
p. 905).
- La méthode de Prausnitz et Küschner (C. R. S. B., 1930,
t. 103, p. 1207).
- Widal, Abrami, Lermoyer*. — Anaphylaxie et idiosyncrasie
(Presse médicale, 4 mars 1922, n° 18, p. 189).
- Widal, Abrami, Brissaud et Jolhain*. — Réactions d'ordre ana-
phylactique dans l'urticaire. La crise hémoclasique ini-
tiale (S. M. H. P., 1914, t. 37, p. 256).

Lurié (Dr Serge). — Nouveau dérivé de l'acridine. Thèse Paris, 1934.

Guillaume (Ct). — De la sensibilisation.

Giornale Italiano di Dermatologia et Sifilografia 69 : 569-572.
Giugno, 1928. « Ancora della tripaflavina in venereologia : di una forma eruttiva conseguente al suo uso ».



